

# Prise en charge crise drépanocytaire

Larrieu Nicolas  
DESC Réanimation  
CHU Toulouse 2009

# Plan

- Introduction
- Epidemiologie
- Physiopathologie
- Tableaux cliniques
- Traitements



# Introduction

Drépanocytose: pathologie génétique la plus répandue au monde

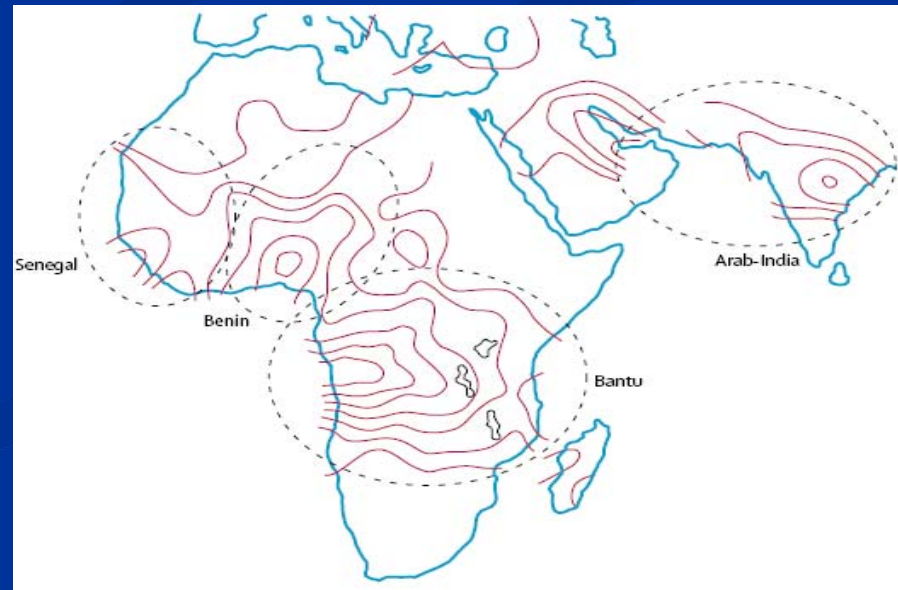
Maladie caractérisée par une hémoglobine anormale circulante .

- Manifestations paroxystiques
- Défaillances d'organes chroniques

Prise en charge multidisciplinaire

# Epidémiologie

- Régions sub-Saharienne, (*Aliyu ZY, Am J Hematol, 2008*).
  - 40 à 60% pop hétérozygotes
  - 4 à 5% des nouveaux nés homozygotes
- Flux migratoire population+ traitement efficace
  - USA: 60000
  - Royaume Uni: 10000
- (*Hirst C, Cochrane Database 2002*)
- France (métropole):
  - 200-250 naissances /an
  - Prévalence: 5000(*Galacteros, Orphanet 2000*)



# Epidémiologie

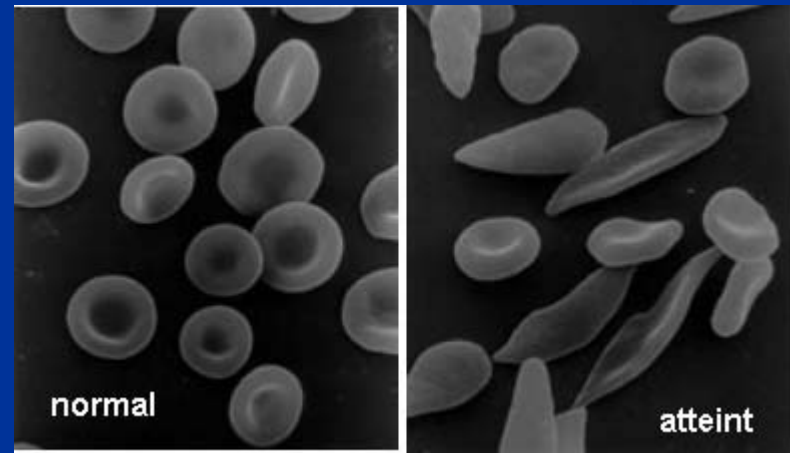
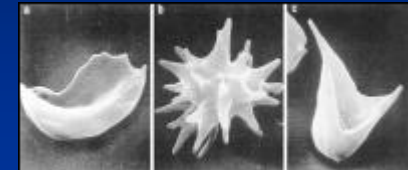
- Amélioration espérance de vie: 14 ans à 42-48 ans en 30 ans (*Platt. N Engl J Med 1994*)
  - Crises vaso-occlusives:
    - 1<sup>ère</sup> cause hospitalisation
  - Syndrome thoracique aigu:
    - 2<sup>ème</sup> cause hospitalisation
    - 1<sup>ère</sup> cause de décès
    - **Incidence:** 3751 patients: 2100 épisodes/1085 patients
- 606 patients ont 1 épisodes
- Incidence annuelle 12,8 pour 100 patients-années

# Physiopathologie

- Mutation du Chr 11 codant pour la chaîne  $\beta$  de l'hémoglobine
- transmission autosomale récessive
- Hémoglobine A (HbA)  $\rightarrow$  Hémoglobine S (HbS)
- Symptomatiques: homozygotes S/S et les formes composites S/Cet S/ $\beta^+$
- Asymptomatiques: hétérozygotes S/A

# Physiopathologie

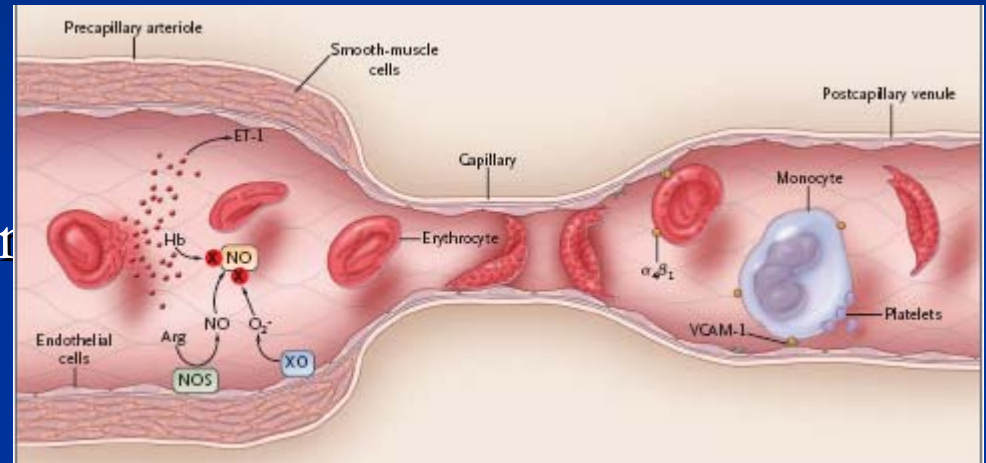
- HbS polymérise lors
  - désoxygénation
  - acidose,
  - déshydratation ,
  - augmentation HbS/HbF
  - trouble hormonaux



- Falciformation:
  - **obstruction  $\mu$ capillaire**
  - **Hémolyse corpusculaire**
  - **Asplénie fonctionnelle**

# Physiopathologie

- Cycle ischémie/ reperfusion → activation cascade de l'inflammation
- Hémolyse → inactivation NO



**Résultats:** dysfonctionnement

Endothélium, ↑ Adhésion hématie/leucocytes/  
reticulocytes



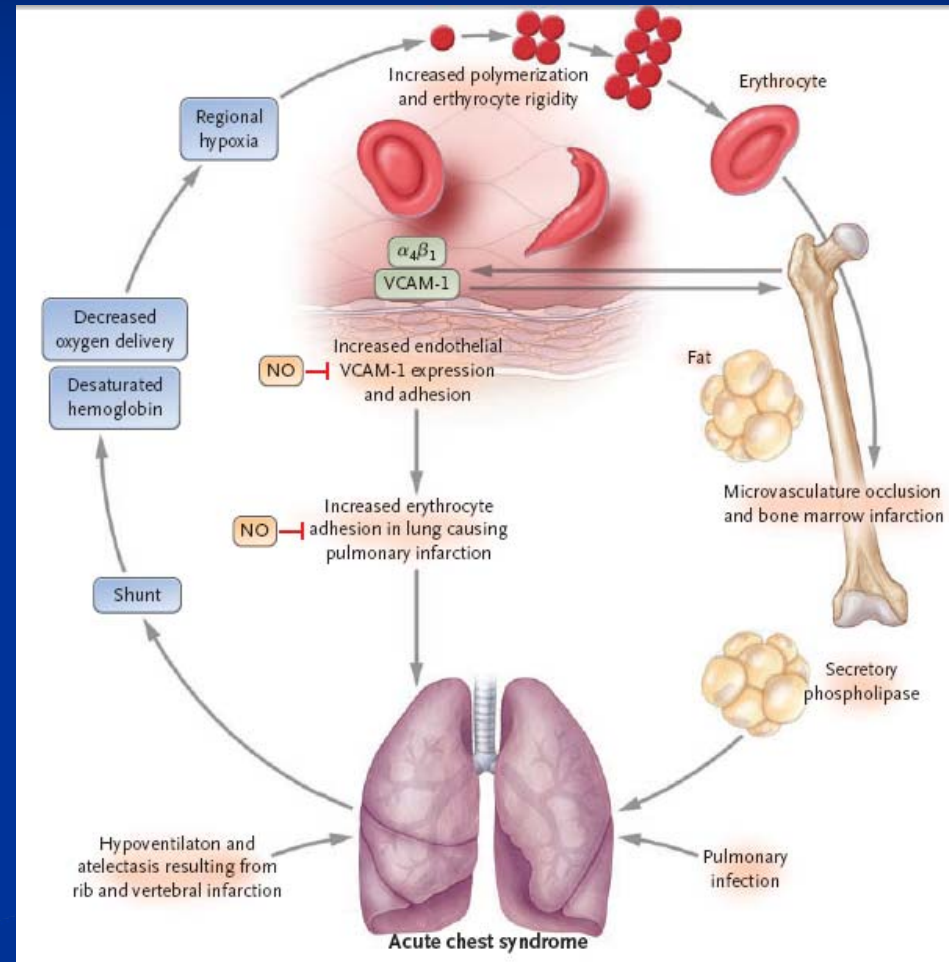
# Physiopathologie STA

Etude Vichinsky et al,  
NEJM 2000  
670 adultes et enfants

Facteurs etiologiques le+  
svt intriqués :

- Pneumopathie 30%
- Embolie graisseuse 8%
- Atélectasie
- Infarctus pulmonaire

Cercle vicieux



# Histoire naturelle en 4 étapes

- **Période néonatale 0- 3mois** : Asymptomatiques par protection HbF
- **Petite enfance 3mois-5<sup>ème</sup> année** :
  - séquestration splénique : anémie
  - Infections
  - Crise vaso-occlusives: mains et pieds
- **Adolescence** : Crises vaso-occlusives osseuses hyperalgiques, AVC et Syndrome Thoracique Aigu (STA)rares
- **Age adulte** : Infections et anémies aiguës rares , crise douloureuse et STA + fréquents

# Tableaux cliniques

Etude descriptive 4 centres Parisiens  
299 patients suivi 1987-1997  
Enfants: moyenne  $10 \pm 5,8$  ans

Complication	Prevalence (%)
Meningitis-septicaemia	11.4
Osteomyelitis	12
Acute chest syndrome	44.8
Stroke	6.7
Repeated (>1) vaso-occlusive crises	58
Acute aplastic anaemia	46
Acute splenic sequestration	26

# Crise Vaso-occlusive

- Contexte: déshydratation, stress, effort physique, exposition au froid
- Symptomatologie varie en fonction organes atteints :
  - Douleurs intenses osseuses, abdominales
  - +Fébricule 38°C.
- Evolution possible vers défaillance multiviscérale.

# Clinique crise vaso-occlusive

Etude unicentrique : 66 patients drépanocytaire en crise vaso-occlusive osseuse

- Atteinte plurisegmentaire: 66%
- Membre inférieur: 50%
- Membre sup (coude, humérus ): 40%
- Crane , mandibule: 5%
- Grill costal: rare

# BIOLOGIE

- GB moyen : 15000/ml
- (CRP) [moyenne : 65 mg/L]
- Hb :valeurs l'état basal, :
  - 8 g/dL formes homozygotes SS
  - 10 à 11 g/dL formes hétérozygotes
- LDH ↑

# STA

- **Signes:**
  - fièvre, toux, douleur thoracique constants
- **Examen:**
  - matité, rales crépitants
- **Radio:**
  - opacités systématisées
  - +épanchement pleuraux
- Evolution rapide



# Infection

- Asplénie fonctionnelle : sensibilité germes encapsulés et Salmonelles mineures
- Recherche foyer infectieux!!! Urinaire ou cathéter veineux le +svt
- Attention erreur diagnostic Douleurs osseuses/Ostéonécrose/Ostéomyélite



# Anémie aigue

- Hb à l'état basal: 8-9g/dl homozygotes
- Anémies aigues
  - Séquestration splénique
  - Erythroblastopénie
  - Nécrose medullaire étendue
  - Carence aigue en folate
  - Hémolyse post-transfusionnelle étendue

# Traitement crise vaso-occlusive

- ± Hospitalisation
- Correction facteurs de polymérisation de l'Hbs
- Antalgie
- Spirométrie
- ±Antibio
- ±transfusion/échange

# Hospitalisation



- **Enfant** systématique
- Tout **facteur de gravité**
- **Echec des antalgiques** de niveau II
- Crise vaso-occlusive atypique.
- **Signe fonctionnel pulmonaire.**
- **Douleur abdominale.**
- Malade **isolé.**
- Impossibilité d'assurer une hydratation correcte

## Facteurs de gravité

- Signe de gravité respiratoire
- Tout signe neurologique ou altération de la conscience.
- Fièvre élevée  $> 39^{\circ}$ .
- -Signes d'anémie aiguë.
- Défaillance hémodynamique.
- Comorbidités
- -Grossesse.

# Lutte contre facteurs de falciformation

- Hydratation
- Oxygénation
- Réchauffement
- Alcalinisation
- Apport de folate systématique

*Centre de Référence Maladies rares labellisé « Syndromes Drépanocytaires Majeurs »*

*Hopital Henri Mondor 2007*

# Traitement antalgique multimodale rapidement efficace

Facteur de confort et lutte contre hypoventilation

- Meopa max 1h/j
- Antalgique palier I et II en association  $\pm$  nalbuphine
- si EVA > 3 morphine en titration IV puis relais IV continue ou PCA (*Van Beers EJ Ham J hematol 2007*)
- AINS

*Dunlop R, Bennett the Cochrane library 2009, Rees BRJ. Haematol 2003*

*Centre de Référence Maladies rares labellisé « Syndromes Drépanocytaires Majeurs »*

*Unité Hémi-M... 2007*

# Spirométrie incitative

→Prévention des STA : 10 inspirations maximales toutes les 2h



*(Bellet et Coll, NEJM 1995)*

# Spirométrie incitative

- Etudes randomisée prospective, 38 malades de 9 à 21 ans en crise vaso-occlusive

2 groupes de 19: +/-spirométrie, études radio avant après spirométrie

**Résultats:** 8 complications pulmonaires dans le groupe non traité contre 1 seule sous spirométrie (  $p < 0,019$  )

PATIENT No.	ASSIGNMENT DURING HOSPITALIZATION	SIZE (cm)†	APPEARANCE	ANATOMICAL LOCATION	PLEURAL EFFUSION	THORACIC BONE INFARCTION
1	N	4	Patch	RLL	None	+
		5	Patch	LLL		
2	N	1	Patch	RLL	None	+
		4	Linear density	LLL		
3	N	Lobar	Density	RLL	None	+
		5	Density	LLL		
4	N	4.5	Linear density	RLL	Small, right side	+
		5.5	Density	LLL		
5	N	2.5	Patch	LLL	Small, bilateral	+
6	N	3.5	Linear density	LLL	Small, bilateral	-
7	N	5	Density	LLL	Small, left side	-
8	N	7	Density	LLL	None	-
9	S	5	Density	LLL	Small, bilateral	-

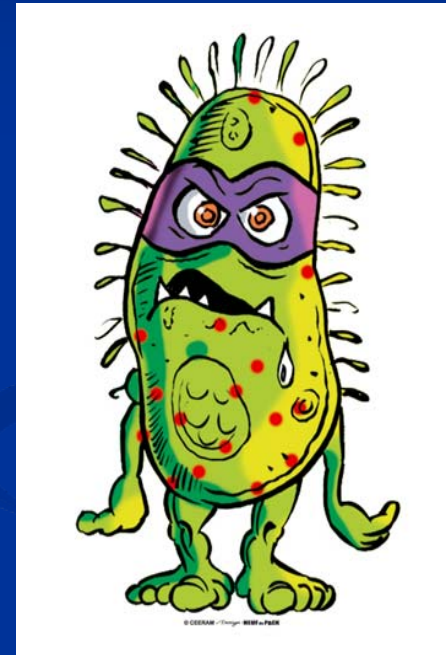
# Traitements spécifiques

- Antibiotiques
- Transfusions simple/Echange
- STA
- AVC
- Priapisme



# Antibiothérapie

- Choc septique et sepsis grave:
  - C3G+Aminoside
- Pneumopathie :
  - Amoxicilline ±spiramycine
  - Si suspicion PSPD C3G
- Infection sur KT:
  - Vanomycine+aminoside
- Méningite:
  - PL
  - C3G
- Ostéomyélite:
  - Documentation microbiologique
  - Atb adaptée
- Sans point d' appel:
  - Amoxicilline 5j



# Transfusion

Transfusion simple si anémie aigue < 7g/dl

- Transfusion iso-groupe, iso Rhésus, phénotypé et déleucocyté
- Ne pas corriger > 10g/dl
- Risques: allo-immunisation ( phénotype ≠ des européens) et hémochromatose

# Exsanguinotransfusion

- Manuelle ou Erythraphérèse
- $\uparrow$  Cao<sub>2</sub>,  $\downarrow$  Viscosité,  $\downarrow$  HbS, stop cercle vicieux falciformation
- Indication:
  - défaillance fonction vitale,
  - pas d'amélioration après 72h,
  - femme enceinte,
  - période post-op
  - Sepsis sévère
  - STA + signes de gravité
  - AVC, priapisme aigu

# Transfusion/Echange

Taux d'Hb initial	Volume de la 1 <sup>ère</sup> saignée	Volume de la 2 <sup>ème</sup> saignée	Transfusion
< 7 g/dl	0	0	2 à 3 CG
7.5	0	0 à 150 ml	2 à 3 CG ( 900 ml )
8	0	200 ml	2 CG ( 600ml )
8.5	0	250 ml	2 CG
9	200 ml	200 ml	2 CG
9.5	200 ml	250 ml	2 CG
10	250 ml	300 ml	2 CG
10.5	300 ml	300 ml	2 CG
11	300 ml	350 ml	2 CG
11.5	350 ml	350 ml	2 CG
12	350 ml	400 ml +/- 1 saignée le lendemain	2 CG

Centre de Référence Maladies rares labellisé « Syndromes Drépanocytaires Majeurs »

Hopital Henri Mondor 2007

# Traitement STA

Si critère de gravité → soins intensifs

## ■ Clinique

- FR > 30/mn ou FR < 10/min
- Dyspnée
- troubles de conscience
- Insuffisance cardiaque droite
- PO<sub>2</sub> < 60mmHg
- atteinte pulmonaire étendue

# Traitement STA

- Traitement crise vaso-occlusive
- Antibiothérapie adaptée( fréquence germe atypiques *Vichinsky et al NEJM 2000*) systématique.
  - Amoxicilline+spiramycine
- Traitement spécifique: Exsanguinotransfusion  
→Revenir à Hb de base + HbS<30%

# Support ventilatoire STA

- Au cours crise drépanocytaire → ↓NO
  - Diminue polymérisation HbS
  - Améliore rapport V/P
  - Effet vasodilatateur pulmonaire

*(Etudes en cours INOSTA Mondor , Tenon )*

Intérêt si tableau de SDRA

- VNI
  - Pas de recommandation SFAR 2006
  - Etudes manque de puissance, ou pas de bénéfices significatifs  
*(Padman R, Del Med J 2004; Farthoukh Tenon )*
- Pas de retard IOT si DRA

# Priapisme

6% des enfants, 42% des adultes( *Bachir Rev Med Int 1998*)

■ **Priapisme intermittent:** résolutif <1h

Traitement par  $\alpha$ mimétique per os(étiléfrine)  
+effort physique

■ **Priapisme aigu: >1h**

■ Si<3h : étiléfrine injection intracaverneuse à renouveler

■ Si>3h : drainage sans lavage puis injection Etiléfrine

Si inefficace: Exsanguino-transfusion  $\pm$  chirurgie

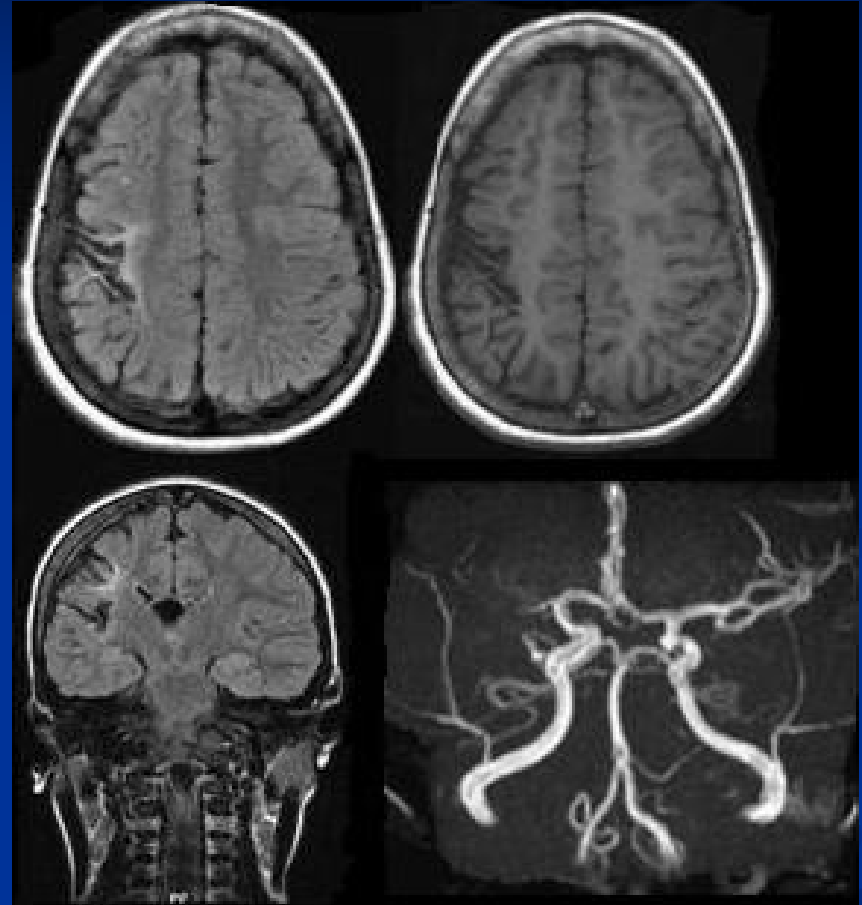


# AVC

- Mécanisme  $\neq$  maladie athéromateuse: risque hémorragique (Moya Moya et d'anévrismes). **CI : thrombolyse**
- Traitement: Exsanguino-transfusion
- Si AVC hémorragique : échange manuel

# AVC

- Objectif:
  - Hbs < 30%
  - volémie stable
  - ↓ l'hyperviscosité sanguine
  - corriger les troubles acido-basiques
- Après l'échange, → prise en charge classique en fonction imagerie



Centre de Référence Maladies rares labellisé « Syndromes Drépanocytaires Majeurs »

Hopital Henri Mondor 2007

# Conclusion

- Prise en charge optimisée, multidisciplinaire dans centres spécialisés → amélioration pronostic des complications aiguës et chroniques .
- ↑ espérance de vie dans les pays développés ( 90% atteignent age adulte)
- Nouvelles voies thérapeutiques apparaissent pour prévenir la survenue de crise ( Hydroxyurée, greffe de moelle...)

**Merci de votre  
attention**